STREPTOGRAMINES

GROUPE A

Macrolactones cycliques polyinsaturés

- Virginiamycine M
- Pristinamycine II A
- Dalfopristine

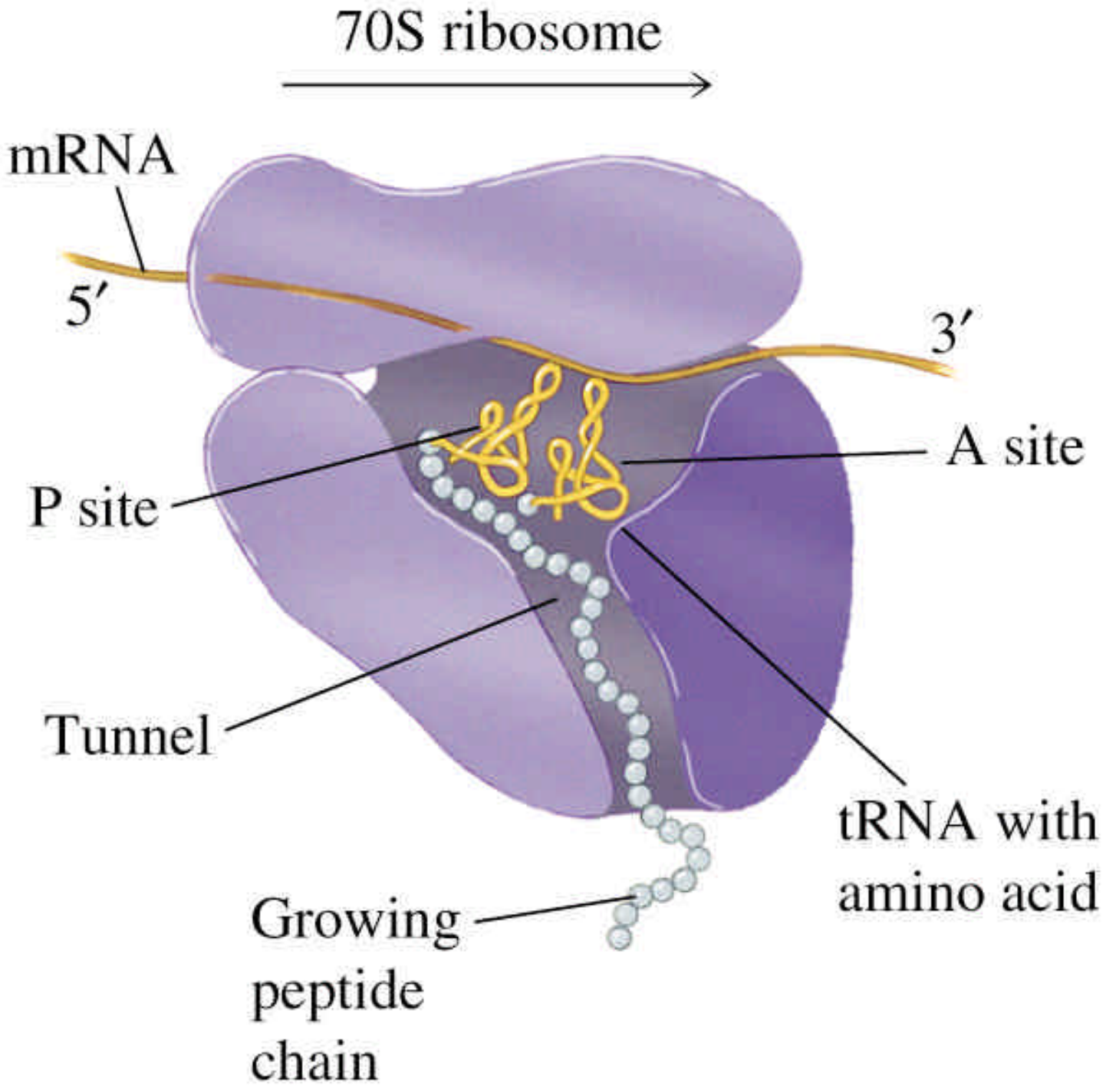
GROUPE B

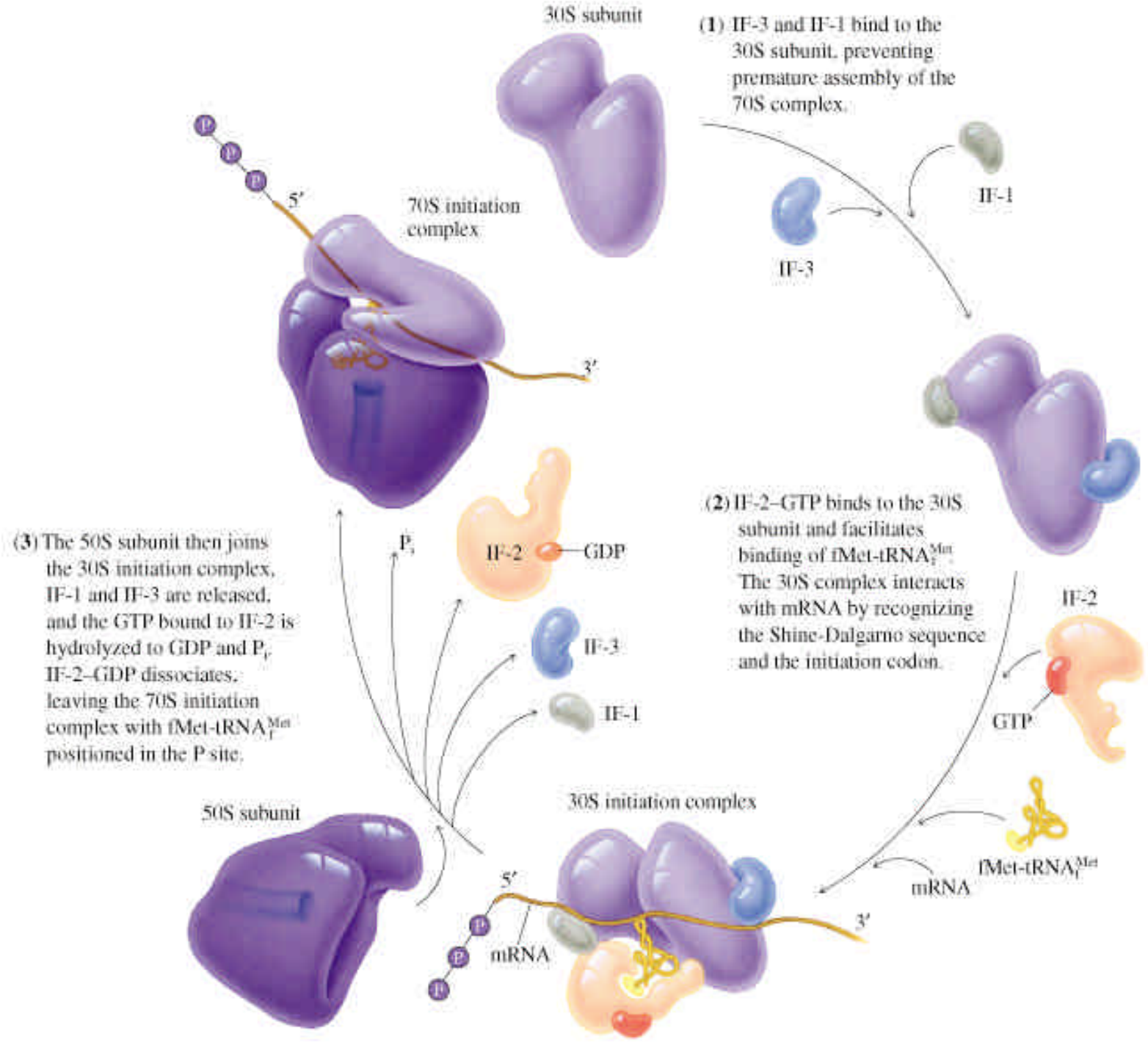
Hexadepsipeptides cycliques

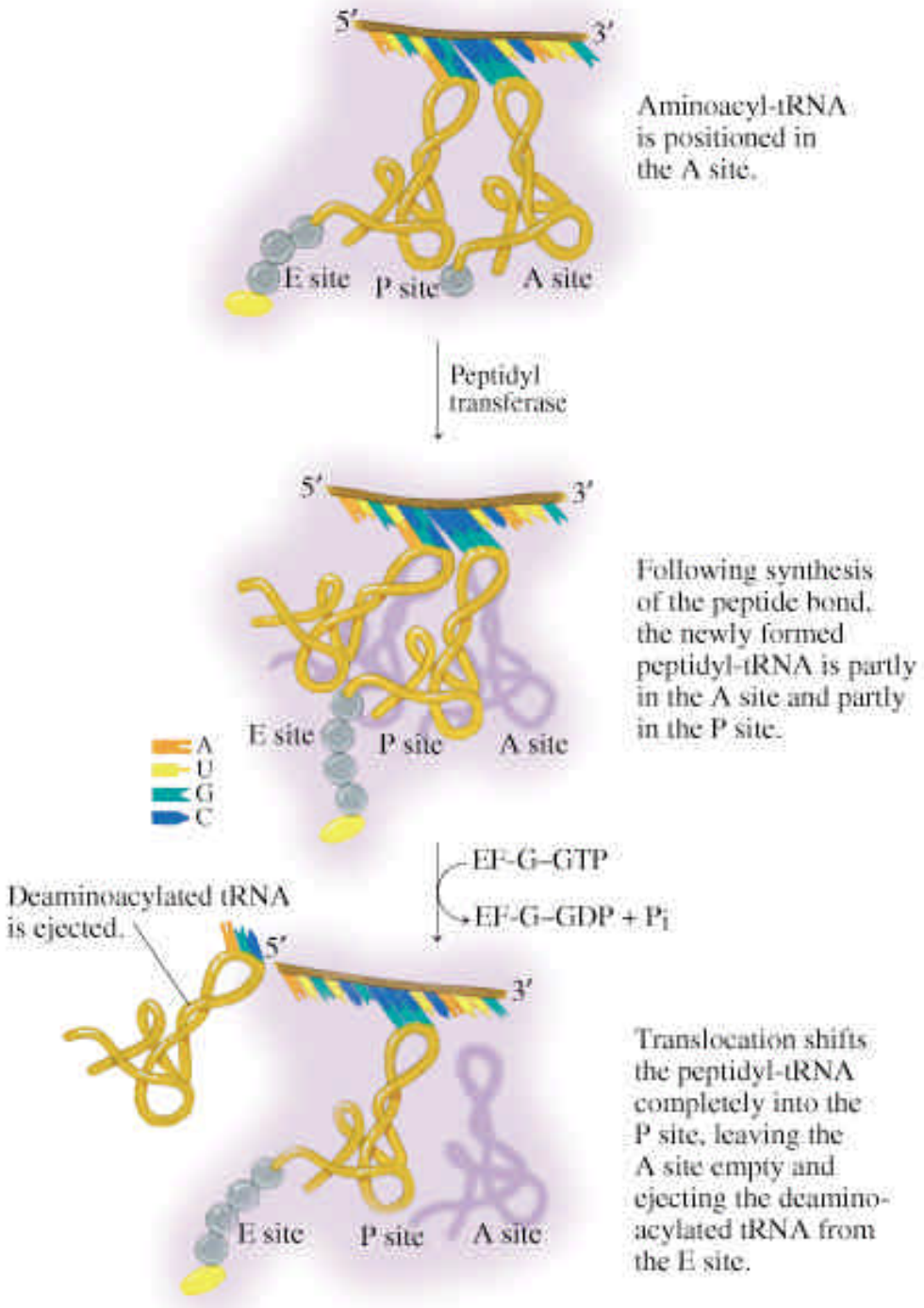
- Virginiamycine S
- Pristinamycine I A
- Quinupristine

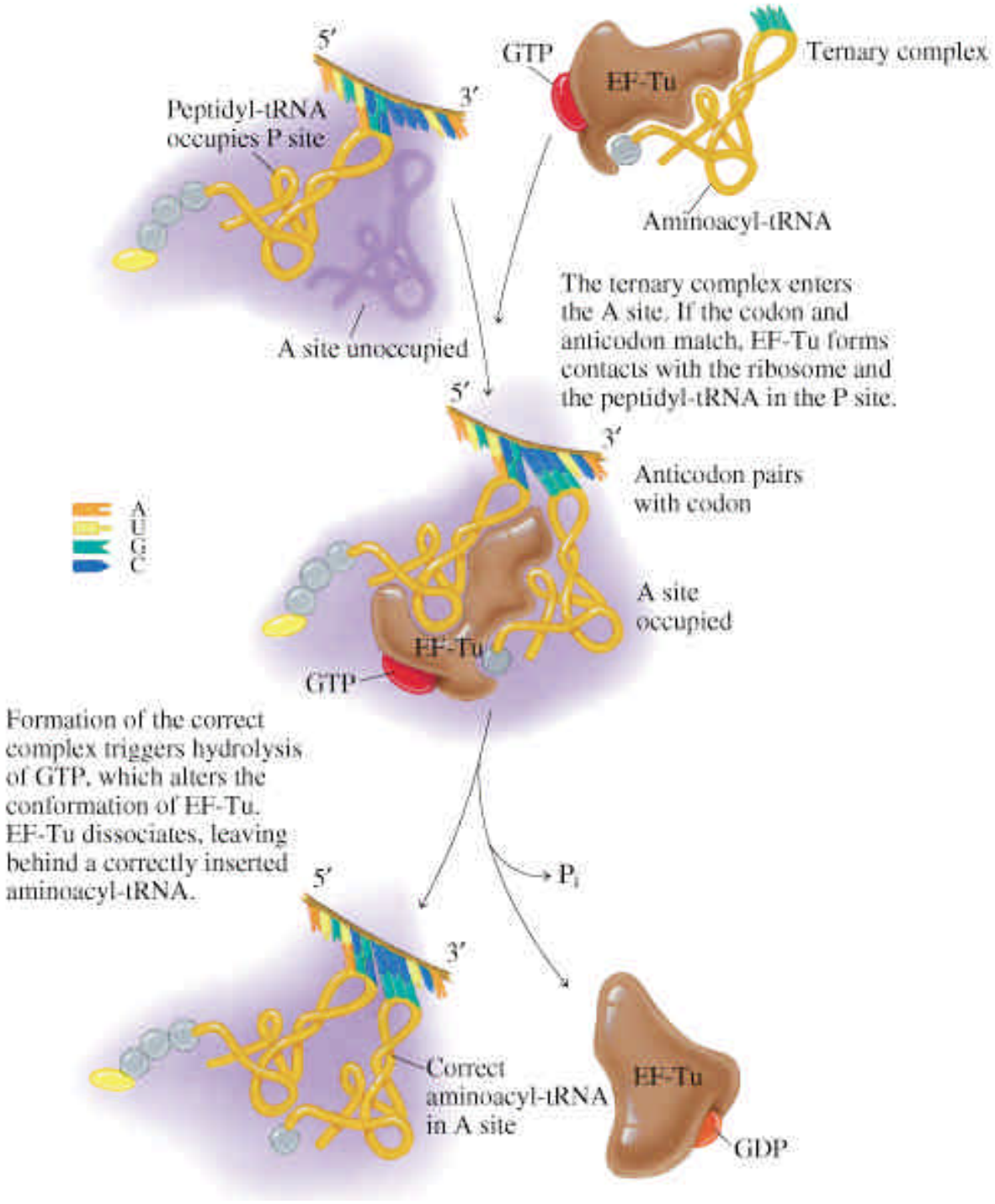
Quinupristine+Dalfopristine

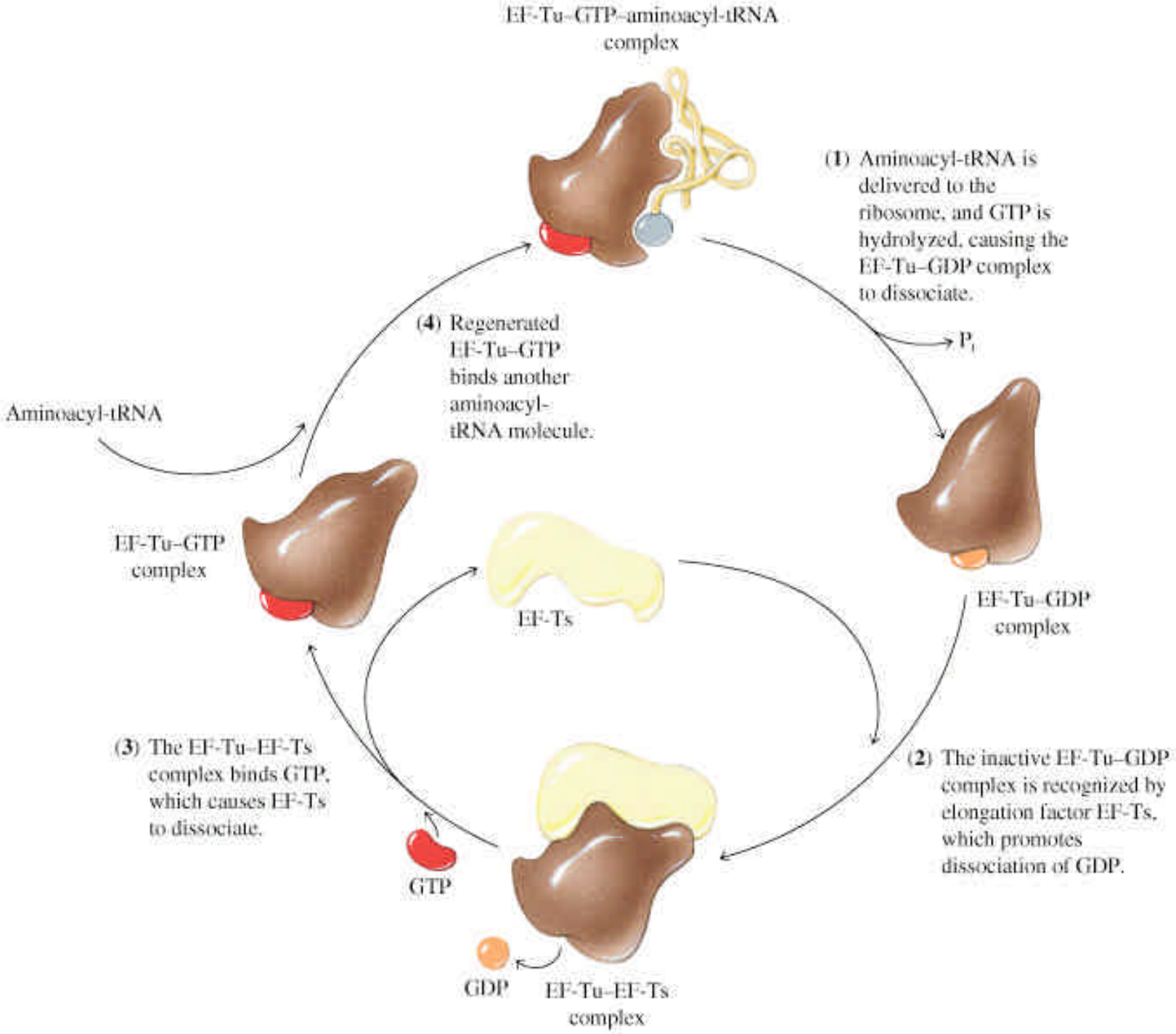
- *Streptomyces pristinaespiralis*
- Hémisynthèse pristinamycines IA et IIA
- Dalfopristine = streptogramine **A 70 %**
- Quinupristine = streptogramine B **30 %**
- Rapport variable, pas de perte d'activité
- Malgré les modifications chimiques restent peu soluble dans l'eau
- SYNERCID®


70S ribosome
mRNA
5′
3′
P site
A site
Tunnel
tRNA with
amino acid
Growing
peptide
chain


30S subunit
(1) IF-3 and IF-1 bind to the 30S subunit, preventing premature assembly of the 70S complex.
IF-1
IF-3
5′
70S initiation complex
3′
(2) IF-2–GTP binds to the 30S subunit and facilitates binding of fMet-tRNA$_i^{Met}$. The 30S complex interacts with mRNA by recognizing the Shine-Dalgarno sequence and the initiation codon.
IF-2
GTP
fMet-tRNA$_i^{Met}$
mRNA
30S initiation complex
5′
3′
mRNA
50S subunit
(3) The 50S subunit then joins the 30S initiation complex, IF-1 and IF-3 are released, and the GTP bound to IF-2 is hydrolyzed to GDP and P_i. IF-2–GDP dissociates, leaving the 70S initiation complex with fMet-tRNA$_i^{Met}$ positioned in the P site.
P_i
IF-2
GDP
IF-3
IF-1


5′
3′
E site
P site
A site
Aminoacyl-tRNA is positioned in the A site.
Peptidyl transferase
5′
3′
E site
P site
A site
Following synthesis of the peptide bond, the newly formed peptidyl-tRNA is partly in the A site and partly in the P site.
A
U
G
C
EF-G–GTP
EF-G–GDP + Pi
Deaminoacylated tRNA is ejected.
5′
3′
E site
P site
A site
Translocation shifts the peptidyl-tRNA completely into the P site, leaving the A site empty and ejecting the deamino-acylated tRNA from the E site.


5′
3′
Peptidyl-tRNA occupies P site
A site unoccupied
GTP
EF-Tu
Ternary complex
Aminoacyl-tRNA
The ternary complex enters the A site. If the codon and anticodon match, EF-Tu forms contacts with the ribosome and the peptidyl-tRNA in the P site.
5′
3′
Anticodon pairs with codon
A site occupied
A
U
G
C
EF-Tu
GTP
Formation of the correct complex triggers hydrolysis of GTP, which alters the conformation of EF-Tu. EF-Tu dissociates, leaving behind a correctly inserted aminoacyl-tRNA.
P_i
5′
3′
Correct aminoacyl-tRNA in A site
EF-Tu
GDP


EF-Tu–GTP–aminoacyl-tRNA complex
(1) Aminoacyl-tRNA is delivered to the ribosome, and GTP is hydrolyzed, causing the EF-Tu–GDP complex to dissociate.
P_i
EF-Tu–GDP complex
(2) The inactive EF-Tu–GDP complex is recognized by elongation factor EF-Ts, which promotes dissociation of GDP.
EF-Tu–EF-Ts complex
GDP
GTP
(3) The EF-Tu–EF-Ts complex binds GTP, which causes EF-Ts to dissociate.
EF-Ts
EF-Tu–GTP complex
Aminoacyl-tRNA
(4) Regenerated EF-Tu–GTP binds another aminoacyl-tRNA molecule.

Q/D : mécanisme d'action (1)

Cocito JAC 1997 ;39: Suppl A 7-13

- Sous unité **50 S** du ribosome bactérien
- Dalfopristine : inhibe liaisons au site catalytique de la peptidyl transférase
  - Chaine polypeptidique au site P
  - Aminoacyl-t-ARN au site A
  - Au total bloque l'élongation
- Quinupristine :
  - Inhibe la fixation de l'ARN t au site A
  - Inhibe le transfert du peptide à partir du site P

Q/D : mécanisme d'action (2)

- Macrolides le plus souvent bactériostatiques
- Q et D isolément sont bactériostatiques
- Q+D bactéricides sur certaines bactéries
- Synergie par :
  - 2 sites de fixations différents
  - Changement conformations du ribosome après fixation de D
  - Augmente l'affinité pour Q
  - Q jusqu'à 100 fois plus actif

Q+D : spectre d'activité (1)

d'après E.Bergogne Bérézin Antibiotiques 2001;3:111

Comité de l'ATB : [C] crit. mg/l		**S ≤ 0,5**	**R > 2**
Bactéries	Extrêmes mg/l	CMI_{50} mg/l	CMI_{90} mg/l
E.faecalis	0,05 - 8	**4**	**32**
E.faecium vanco S	0,12 – 8	0,12 - 1	0,5 - 2
E.faecium vanco R	0,06 – 32	<0,5 – 1	1 _ 16

Q+D : spectre d'activité (2)

d'après E.Bergogne Bérézin Antibiotiques 2001;3:111

Bactéries	Extrêmes mg/l	CMI_{50} mg/l	CMI_{90} mg/l
S.aureus	0,03 – 5	0,5	1
S.epidermidis	0,03 – 8	0,5	1
S.pyogenes	0,06 – 1	0,25	0,5
S.agalactiae	0,03 – 1	0,12 – 0,5	0,5
S.pneumoniae	<0,12 – 2	0,5 – 1	0,5 - 2
S.viridans	0,25 – 1	0,5 – 1	0,5 - 1

Q+D résistances des entérocoques

Hershberger CID 2004;38: 92

Bactéries	Molécule	Gène	Mécanisme
E.faecalis	Dalfo.	***vatE***	Acetyl transf.
		lsa (1)	Efflux ?
	Quinu.	*ermB*	Méthylation
		msrC	Efflux
E.faecium	Dalfo.	*vatD*, ***vatE***	Acetyl transf.
		Erm B	Méthylation
	Quinu.	*msrC*	efflux

(1) Singh AAC2002;46:1845

Q+D résistances des staphylocoques

Hershberger CID 2004;38: 92

Molécule	Gene	Mécanisme
Dalfopristine	*VgaA, vgaB* *vatA, vatB, vatC*	Efflux Acetyl transf.
Quinupristine	*msrA, msrB* *vgbA, vgbB* *ermA, ermB,ermC* *?* (1)	Efflux Lyase Méthyl. ARNr Mutation L22

(1) Malbruny AAC 2002;46:2200

Q+D : résistance

- Pour les staphylocoques :
  - En France < 5 %, (utilisation topiques cutanés)
  - Pour Q ou D pris séparément 0 à 44 %
  - Pour que la résistance apparaisse :
    - Il faut une résistance à la Dalfo
    - Le plus souvent il y a résistance à Q et D
- Pour les entérocoques :
  - Résistance plus fréquente
    - Utilisation des ATB chez l'animal

Utilisation de virgniamycine chez l'animal

- Très faibles doses
- Prise de poids (10 à 15 %) : volaille, porc, bovins.
- Prévention de l'entérocolite nécrosante du poulet (Clostridium perfringens)
- Prévention de la coccidiose (poulet, dinde)
- Traitement et contrôle de la dysenterie du porc
- Réduire l'incidence des abcès hépatiques du bétail

Conséquences de l'utilisation des ATB chez l'animal

Aarestrup AAC 2001;45:2054

	Résistance *E.Faecium* aux Glycopeptides	Résistance *E.Faecium* aux Streptogramines
Avoparcine Interdite 1995	Diminution **67 % ***	
Augmentation Utilisation Virginiamycine		Augmentation **39%** (1995 – 98)
Virginiamycine Interdite 1998		Diminution **34 %** (2000)

Résistance de *E. faecium* en Allemagne

Sites concernés	% de résistance
Poulet	46
Viande de porc	10
Selles (homme)	14
Patients hospitalisés	7,4

Werner Microb Drug Resist 2000;6:37

Q+D : pharmacocinétique (1)

	Cmax (mg/l)	ASC (µgxh/ml)	T 1/2 (h)	Fix. Prot. (%)	Elimination (%)
Q + Métab.	3,2	7,20	3,07	55 - 78	Foie 75
D + Métab.	8,0	10,6	1,04	11 – 26	Foie 77
Q+D (7,5 mg/kg x 2 ou 3/j)	11 - 12				

Q+D : pharmacocinétique (2)

- Métabolites par conversion spontanée
- Conjugués cystéine ou glutathion pour Q
- 1 métabolite principal pour D
- Les métabolites conservent l'activité antibactérienne
- Diffusion rapide dans les tissus
- Rapport [C] intracel./[C] extracel. :
  - 54 pour Quinupristine
  - 34 pour Dalfopristine

Q+D : posologie, mode d'emploi

- SYNERCID®
- Flacon de poudre à 500 mg :
  - 350 mg Dalfopristine base
  - 150 mg Quinupristine base
  - Reconstitué avec 5 ml (eau stérile ou SG 5%)
- 7,5 mg/kg 3 fois par jour
- Perfusion de 60 min.
- Nécessité d'une voie veineuse centrale
- Incompatibilité avec le sérum salé

Q+D : indications

- AMM :
  - Infections de la peau et des tissus mous
  - Pneumopathies nosocomiales
  - Infections à *E.faecium* résistant à la vanco
    - Multiples situations
- HORS AMM :
  - Infections à staphylocoque multirésistant

Modèle d'endocardite lapin

- Staphylocoque résistant à la méti.
- Bonne pénétration dans les végétations
- Synergie (bactéricidie) avec la genta.
- Efficacité moindre pour les souches Ery.R
- Synergie (bactéricidie) avec la vanco.
  - même sur une souche MLS_B constitutive
- Synergie avec cefepime ou cefamandole
  - même sur une souche MLS_B constitutive

Q+D : tolérance

ELI	%
Nausées	4,6 *
Vomissements	2,7*
Diarrhée	2,7*
Éruption cutanée	2,5*
ARTHROMYALGIES	
Inhibition CYP 4503A4	
Hyperbilirubinémie	

*Rapportés après l'utilisation chez 2300 patients

Rubinstein JAC 1999 Topic A;44:37

Utilisation Q+D chez l'homme

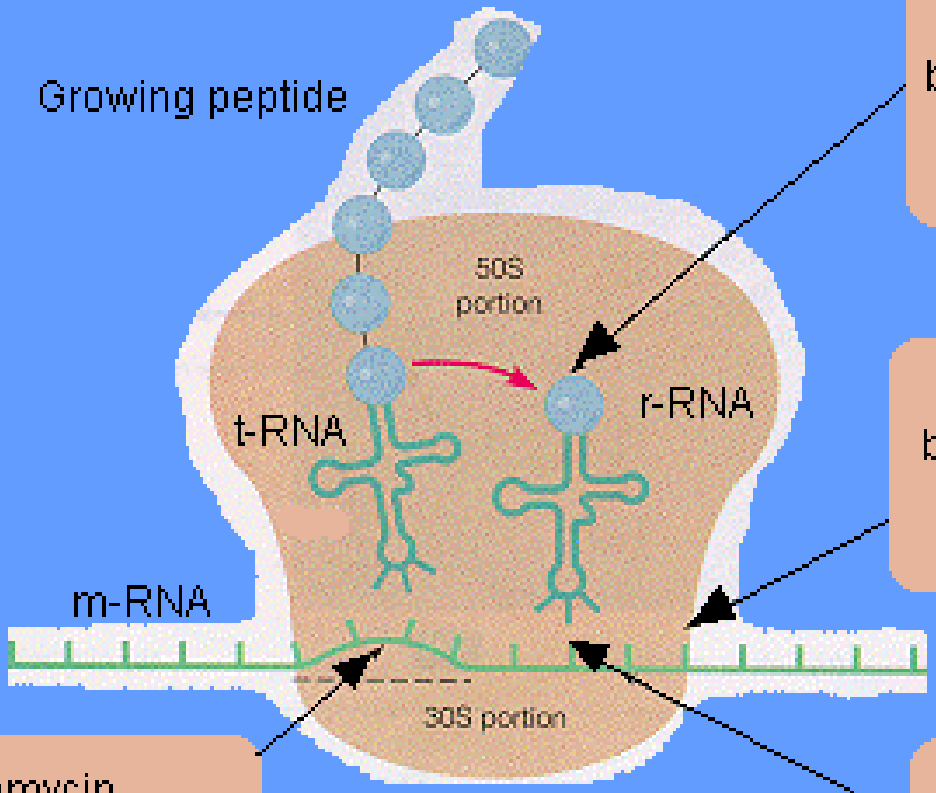
- Les premières études ont montrées l'équivalence dans les essais comparatifs avec la vanco, la méticilline, la céfozoline
- Utilisation lors d'infections à bactéries Gram+ multirésistantes
- Utilisation en cas d'intolérance aux thérapeutiques habituelles

Nouvelle molécule

Eliopoulos AAC 2005;49:3034

- XRP2868
- Streptogramin A = RPR 132552
- Streptogramin B = RPR 202868
- Disponible per os
- Actif sur *S.pneumoniae* et *H.influenzae*
- Spectre élargi sur les anaérobies
- Plus efficace sur *S.aureus*, *S.pyogenes*
- Efficace sur *E.faecalis*
- Efficace sur *E.faecium* resistant à Q/D

Inhibition of Protein Synthesis by Antibiotics



Chloramphenicol binds to 50S r-RNA and inhibits formation of peptide bond

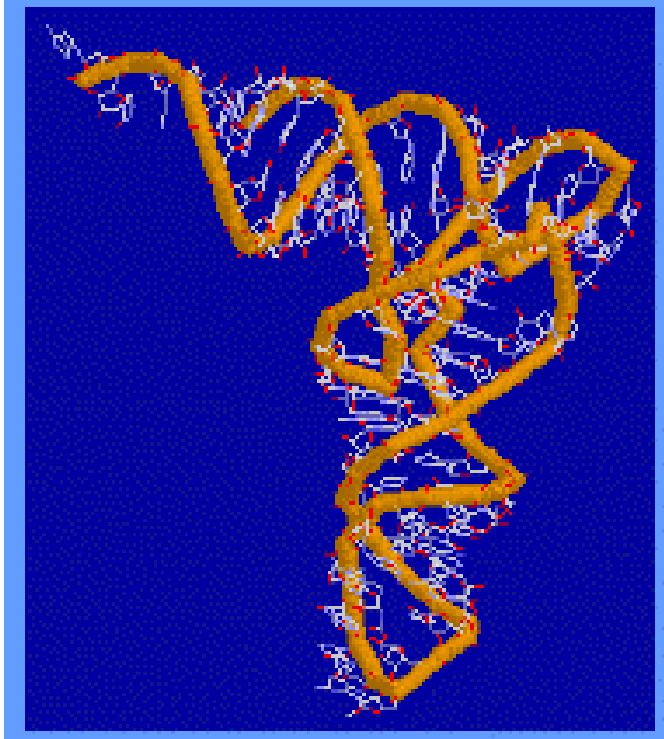
Erythromycin binds to 50S r-RNA and prevents movement along m-RNA

Streptomycin changes shape of 30S r-RNA and causes m-RNA to be read incorrectly

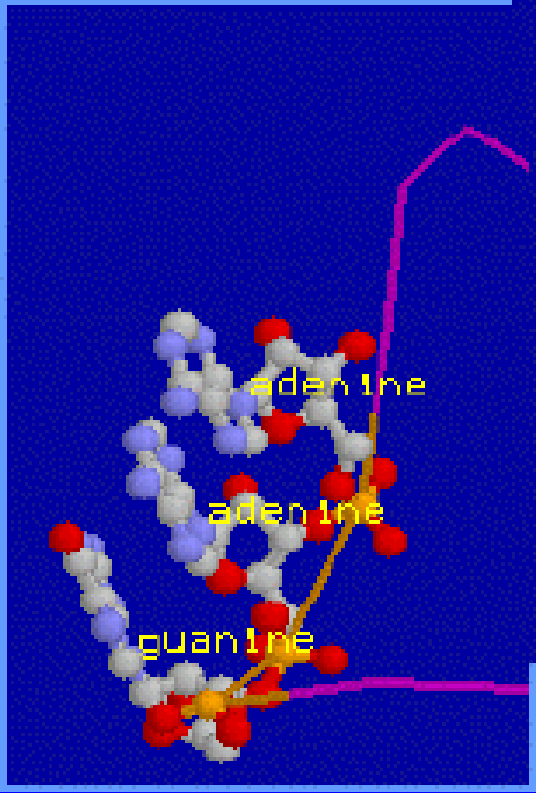
Tetracycline interfers with the t-RNA anticodon reading of m-RNA codon

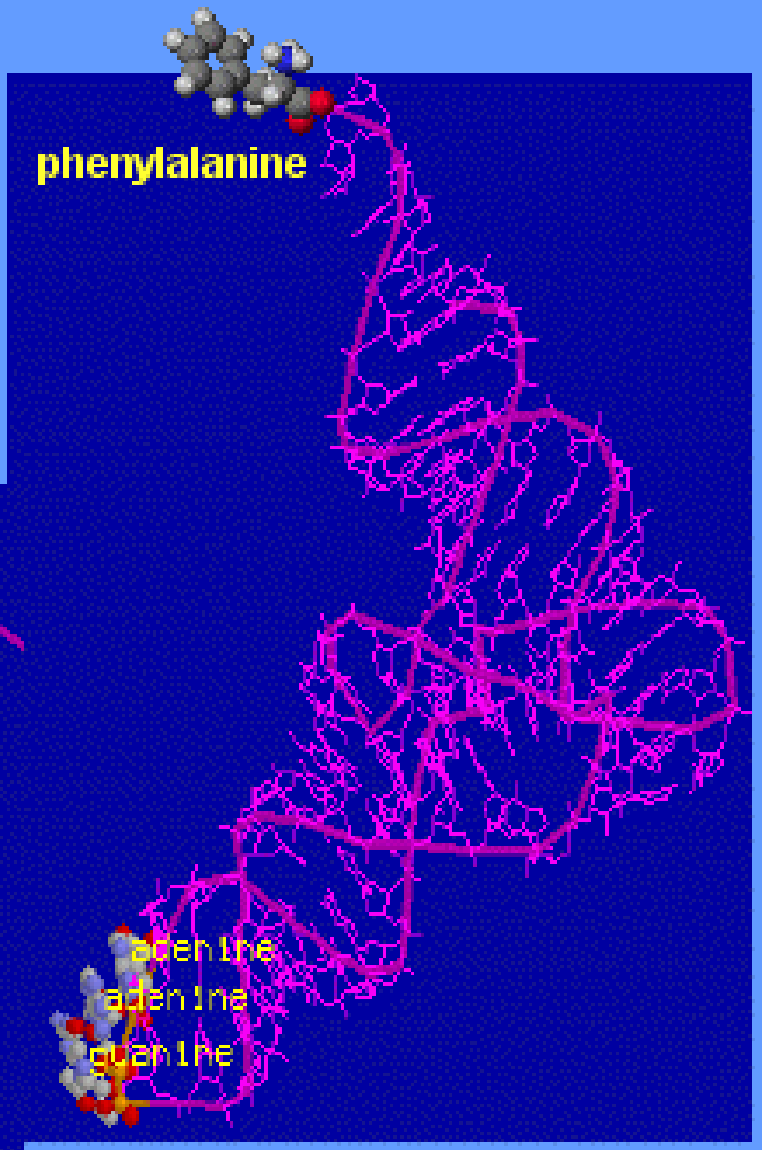
C. Ophardt, c. 2003

Transfer RNA - phe



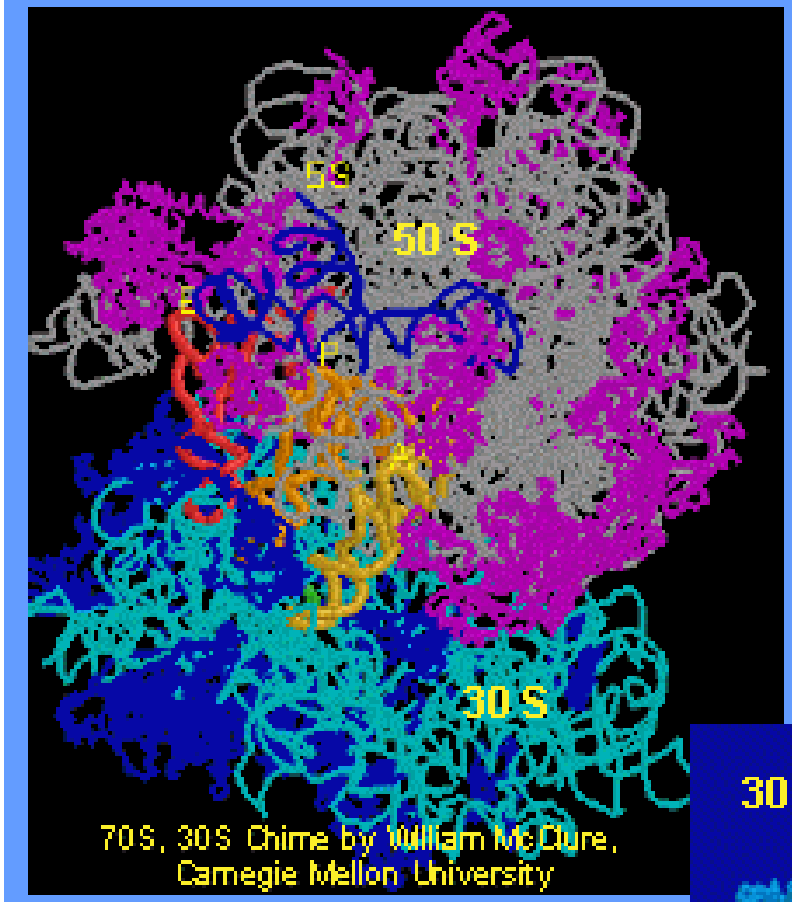
anticodons
AAG





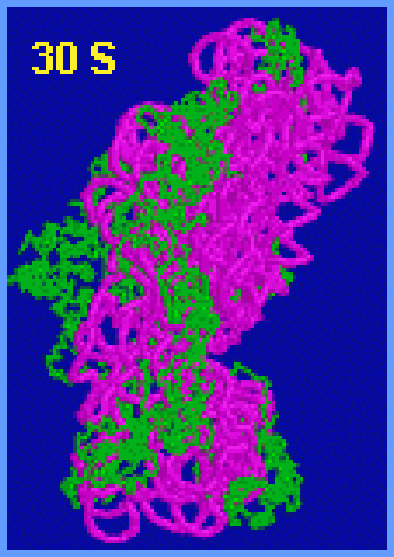
C. Ophardt, c. 2003

70S Ribosome

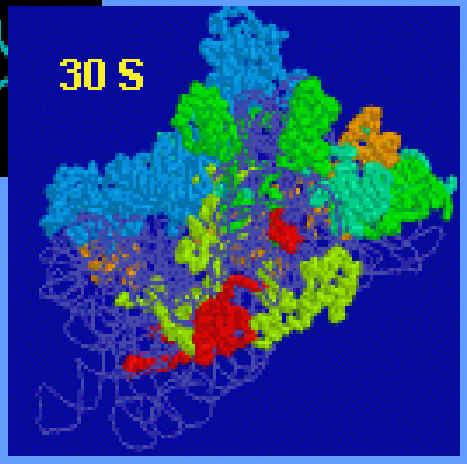


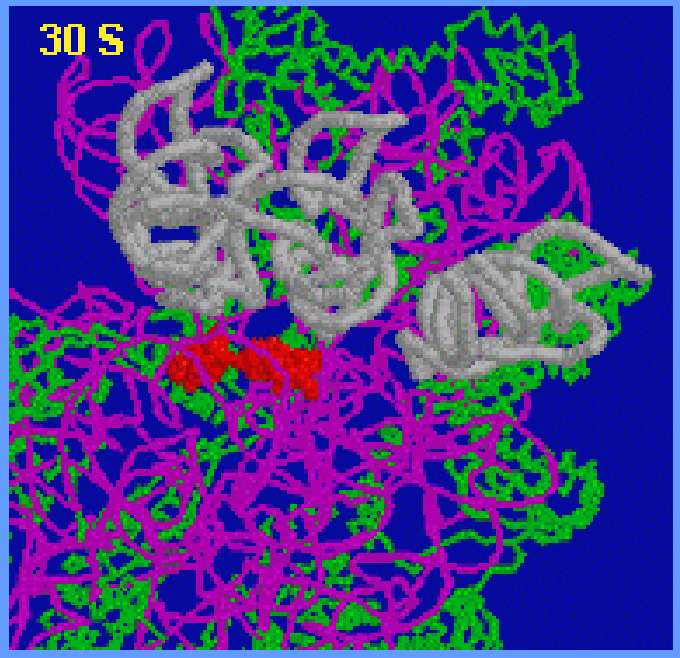
50S subRibosome -
gray(rRNA), magenta (protein)
30S subRibosome -
cyan (rRNA), blue (protein)
tRNA - red, orange, yellow

30S subRibosome



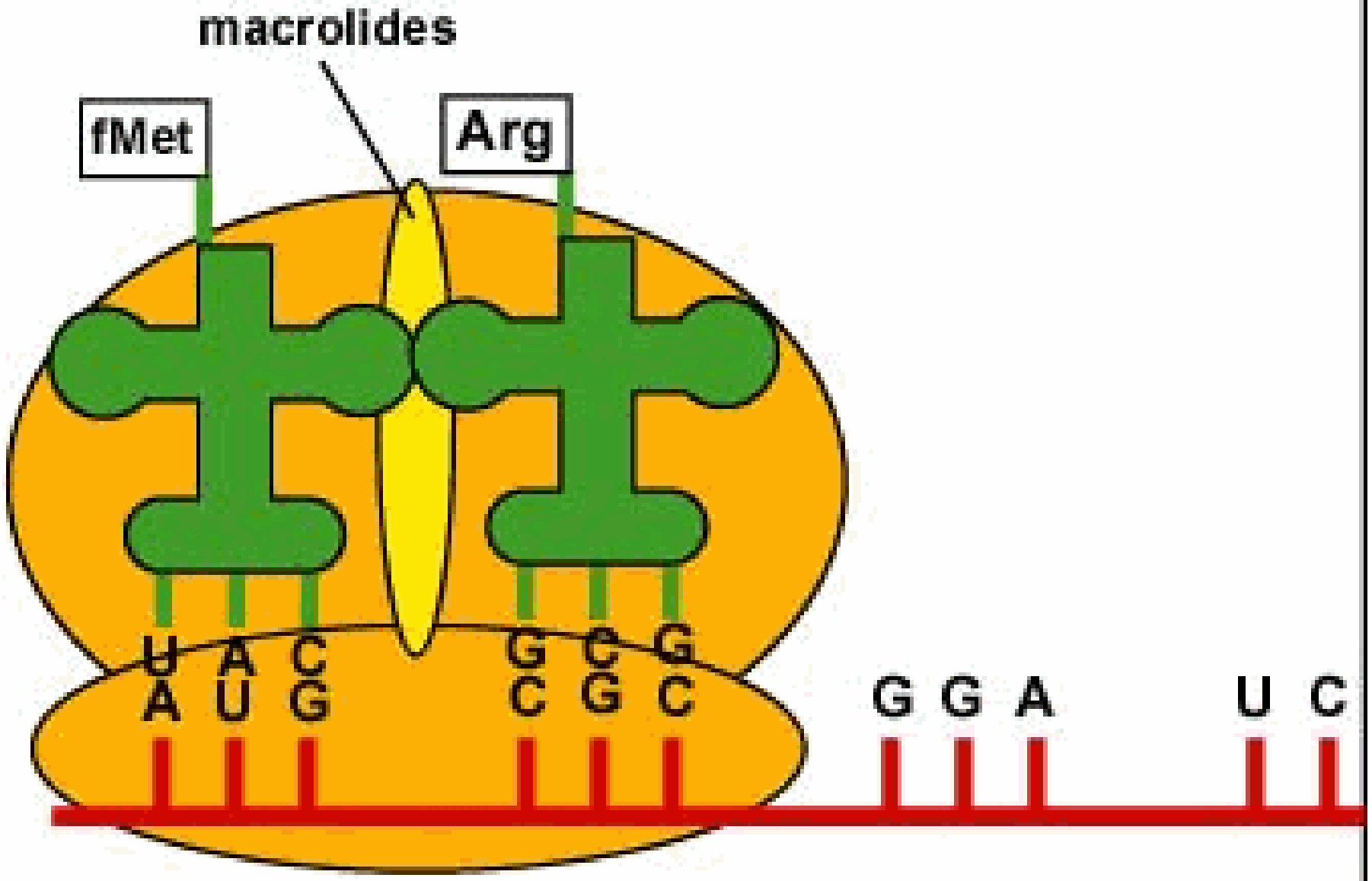
tRNA - magenta
protein - green

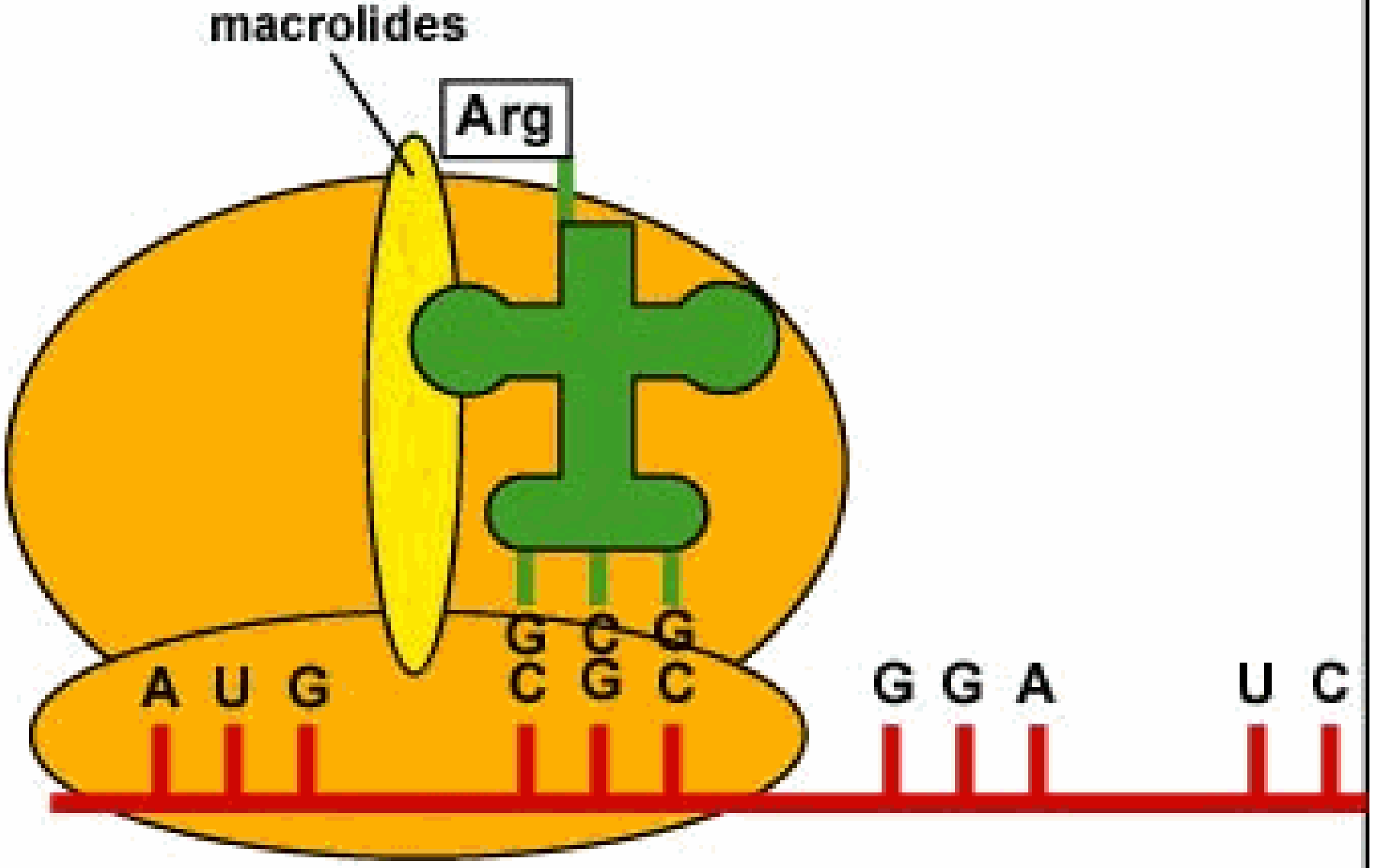




protein - green
rRNA - magenta
mRNA - red
tRNA - gray

C. Ophardt, c. 2003


macrolides
fMet
Arg
U A C G C G
A U G C G C
G G A U C


macrolides
Arg
G C G
C G C
A U G
G G A
U C